

Sonderabdruck aus der Wiener klinischen Wochenschrift

1934, Nr. 20.

Der Verlag behält sich das ausschließliche Vervielfältigungs- und Verbreitungsrecht aller in der „Wiener klinischen Wochenschrift“ veröffentlichten Beiträge und deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben gemäß den gesetzlichen Bestimmungen vor.

Aus der Medizinischen Klinik der Königl.-Ungarischen  
Franz Joseph-Universität in Szeged, Ungarn (Direktor:  
Prof. Stephan Rusznyák)

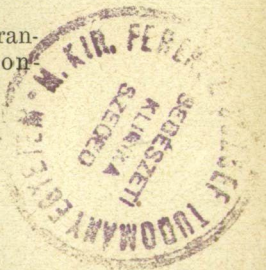
### Histaminempfindlichkeit

Von Dr. Stephan Karády

Auf Grund vielfacher Untersuchungen der letzten Jahre wird die Rolle, welche im vegetativen Regulationsmechanismus des Gesamtorganismus dem Histamin zufällt, von immer größerer Bedeutung. Auch die Untersuchungen der letzten Jahre wiesen auf die Wichtigkeit des Antagonismus zwischen dem physiologisch bedeutungsvollen „Gewebs-hormon“ Histamin und zwischen dem Inkret des Nebennierenmarkes, dem Adrenalin, hin. Auch in der normalen Regulation des Blutdruckes haben das vasokonstriktorisch wirkende Adrenalin und das, als Vasodilatator bekannte Histamin gegenteilige Aufgabe.<sup>8</sup> Die Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck wurde durch Csépai in seiner Monographie über Adrenalinempfindlichkeit erschöpfend behandelt. Csépai fand in der nach Adrenalinzufuhr entstehenden Blutdruckerhöhung große charakteristisch-individuelle Unterschiede, auf Grund derer er auf den jeweiligen Zustand des Vegetativnervensystems schließen konnte; er unterschied Sympathikohyper-, Sympathikohypo- und Sympathikotonomie.

Diese auf Wirkung des physiologischen Vasokonstriktors, des Adrenalins, charakteristisch-quantitativen Unterschiede im Blutdruck von auch großer praktischer Bedeutung ergeben die Fragestellung, wie wohl der Organismus auf das antagonistisch wirkende Histamin reagiere? Ob wohl auch hier bei verschiedenen Erkrankungen und bei verschiedenen Individuen charakteristische Wirkungsunterschiede zu finden seien und — falls dies tatsächlich so wäre — welche Bedeutung den verschiedenen Histaminreaktionen zuzuschreiben sei? — Meines Wissens wurde diese Frage bisher systematisch noch nicht bearbeitet.

Bekannt ist allerdings, daß bei verschiedenen Erkrankungen die Histaminreaktion abnormal verlaufen kann. Ron-



delli<sup>5</sup> fand die lokale Histaminhautreaktion bei Nieren-erkrankungen, bei Hypertonie, Hypotonie, Kachexie — bei einigen mit Hautveränderungen einhergehenden Stoffwechselerkrankungen —, bei ödematösen Kranken, und zwar ohne Rücksicht auf kardialen, renalen oder entzündlichen Charakter der Oedeme, für schwächer und rascher verlaufend; bei fieberhaften Erkrankungen aber ausgesprochener als bei Normalfällen. Ramirez und George<sup>6</sup> fanden bei Bronchialasthmatikern auffallend starke Reaktionen.

Weiß, Robb und Blumgart<sup>7</sup> beobachteten die allgemeinen Erscheinungen nach intravenös zugeführtem Histamin und fanden Unterschiede bei verschiedenen Erkrankungen. Besonders auffallend war die schwere Reaktion bei Stauungslungen, asthmatischen Zuständen kardialen oder bronchialen Ursprunges. Mellanby<sup>8</sup> hält größere Blutverluste, schlechteren Ernährungszustand, stärkere Abkühlung für eine starke Histaminreaktion disponierend und intravenöse Infusion von größeren Mengen Ringerlösung für einen Faktor, durch welchen die Histaminresistenz erhöht werden kann.

Kisch<sup>9</sup> fand, daß nach subkutaner Histamininjektion bei Hypertonikern die sonst regelmäßig beobachtete Tachykardie fast ganz ausbleibe, und behauptet, daß bei Insuffizienz des Kreislaufes die Frequenzsteigerung des Herzens nicht oder gar Bradykardie zu beobachten sei.

Alle Autoren,<sup>10-18</sup> die Magenuntersuchungen im Anschluß an subkutane Histamininjektionen vornahmen, erwähnen die regelmäßig zu beobachtende Blutdrucksenkung. Grab<sup>19</sup> behauptet, individuelle Unterschiede gefunden zu haben. Jäger<sup>20</sup> fand nach subkutaner Injektion von 3 mg Histamin eine Blutdrucksenkung von 20—30 Hg mm, Schenk<sup>13</sup> bei einem Arteriosklerotiker nach 4—5 mg subkutan eine solche von 197/60 zu 80/45 Hg mm. Nach Kisch<sup>9</sup> verursacht subkutan verabfolgtes Histamin bei Hypertonikern eine stärkere und kürzere Zeit andauernde Blutdrucksenkung als bei Gesunden. Bei Hypotonikern fand er die Senkung gering, bei insuffizientem Kreislauf fehlte sie mitunter ganz.

Von all den angeführten Histaminreaktionen aber können weder die Hautreaktion, noch die Allgemeinsymptome, noch der Grad der Tachykardie nach subkutaner Injektion, noch endlich die Blutdruckschwankung als exakte Methode zur Bestimmung der Histaminempfindlichkeit betrachtet werden. Die Hautreaktion ist in erster Linie abhängig vom Zustand der Haut (Ernährungszustand, Blutgehalt, Oedeme usw.), und es darf daraus wohl nicht viel auf die Histaminempfindlichkeit der Person geschlossen werden. Die allgemeinen Begleitsymptome nach Histamininjektion sind von der Subjektivität der Patienten abhängig,

können also auch nicht als objektives Maß angenommen werden. — Ich hatte oft Gelegenheit, zu beobachten, daß mitunter auch bei objektiv ausgesprochen starker Histaminreaktion die Kranken über fast gar kein subjektives Empfinden klagten, während in anderen Fällen, bei objektiv nur schwach nachweisbarer Histaminreaktion die Kranken unter starkem Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, unangenehmer Tachykardie und Angstzuständen zu leiden hatten.

Als objektives Zeichen des Histamineffektes, als Zeichen der Histaminempfindlichkeit der Person dürfte die Histamintachykardie und Blutdruckänderung gewertet werden. Als Quelle vieler Fehler müssen wir bei ähnlichen Untersuchungen aber die subkutane Methode betrachten. Die Wirkung der subkutanen Injektion ist erst nach 15 bis 20 Minuten zu beobachten, die Reaktion selbst dauert  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde, so ist es für Arzt und Kranken, falls die Änderungen wahrheitsgetreu registriert werden sollen, gleichermaßen ermüdend und lästig, ständige Puls- und Blutdruckregistrierungen vorzunehmen. Die gefundenen Werte bleiben aber auch so noch zweifelhaft, weil bei subkutaner Einführung die Wirkung des Histamins hauptsächlich von der Resorptionsschnelligkeit abhängig ist, welche durch die verschiedensten und nicht immer leicht faßbaren Umstände beeinflusst werden kann.

Die angeführten Schwierigkeiten sind leicht zu umgehen, wenn wir, wie Csépai<sup>4</sup> seinerzeit das Adrenalin, nun das Histamin dem Organismus intravenös zuführen.

Bisher wurde bei Histaminuntersuchungen das Mittel mit wenigen Ausnahmen subkutan gegeben. Weiß, Ellis und Robb<sup>21</sup> gaben zwar verhältnismäßig große Dosen (0.02—0.04 mg) intravenös in Form von Dauerinfusion, um dem Organismus zur Entgiftung Zeit zu lassen. Doch konnten sie mit dieser Methode trotz Auftreten starker Dilatation der Hautgefäße keinen Blutdruckabfall konstatieren. (Vielleicht, weil die starke Tachykardie als Kompensation wirkt.) Weiß und Robb gaben mit Blumgart<sup>7</sup> Histamin auch einfach intravenös in kleinen Dosen (pro Körpergewicht 1  $\gamma$ ) und versuchten, damit die Blutstromgeschwindigkeit zu messen. Neuerdings gaben Pogány,<sup>22</sup> Pogány und Pilau<sup>23</sup> 0.01—0.02 mg von Histamin intravenös und beobachteten die Wirkung dieser Dosen auf die Gefäße des Menschen. Sie fanden neben unangenehmen, subjektiven, allgemeinen Wirkungen leichtere Verschiebungen in der Höhe des Blutdruckes.

Als am meisten beständig, charakteristisch und von Nebenumständen wenig abhängig ist wohl die blutdrucksenkende Wirkung des Histamins nach intravenöser Zufuhr zu betrachten. So habe auch ich diese Methode benutzt, indem ich jene kleinste Dosis von Histamin be-

stimmte, auf deren Wirkung die subjektiven Beschwerden möglichst gering bleiben, die für den Kranken noch keine Gefahr bedeutet und die doch schon leicht registrierbare Blutdruckschwankungen verursacht. Kleine Dosen, welche ohne die allgemeinen subjektiven Erscheinungen vertragen werden, zu wählen, empfiehlt sich schon deshalb, weil subjektive Empfindungen den Blutdruck auf psychischem Wege ändern können. Die optimale Dosis fand ich bei 0.005 mg, da diese Menge auch von den empfindlichsten Kranken gut vertragen wurde und die Wirkung auf den Blutdruck in allen Fällen doch schon ziemlich ausgesprochen war.

Ich benützte das von Richter hergestellte  $10/_{00}$ -Histaminpräparat, aus welchem durch physiologische NaCl-Lösung eine weitere Verdünnung von  $1/_{100}$  gemacht wurde (0.005 mg = 0.5 ccm). Zu allen Bestimmungen wurden frische Lösungen hergestellt. Die einzelnen Messungen erwünschten immer zwei Beobachter, welche die Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und die Technik der intravenösen Injektionen vollkommen beherrschten. Nachdem die eventuell psychisch bedingten Schwankungen des Blutdruckes bei den einzelnen Kranken bestimmt bzw. ausgeschaltet wurden, wurde die Höhe des systolischen Blutdruckes vor der Injektion und dann alle 15 Sek. nachher bestimmt. Wir benützten die auskultatorische Methode und gaben die Werte in Hg mm an. Die gefundenen Schwankungen verlaufen im allgemeinen innerhalb 1.5—2 Minuten. Die Senkung des Blutdruckes tritt meist schon 15—20 Sek. nach der Injektion auf, dabei ist oft eine Rötung des Gesichtes zu beobachten, auch klagen die Kranken über allgemeines Wärmegefühl, Schwindel, Ohrensausen, metallischen Geschmack. Dem Abfall des Blutdruckes folgt noch innerhalb der ersten Minute ein Anstieg desselben von verschiedener Größe; bis zur Ausgangshöhe, mitunter aber auch höher, in einigen Fällen in so starkem Maße, daß die Differenz zwischen Minimal- und Maximaldruck mehr als 100 mm Hg ausmachen kann. Während der Druckerhöhung fühlen die Kranken unangenehmes Herzklopfen, werden oft unruhig, objektiv ist Tachykardie zu finden. Diese Erscheinung kann elektrokardiographisch während Histamininjektionen leicht nachgewiesen werden (diesbezügliche Arbeiten sind noch nicht abgeschlossen). Nach Ablauf von 2 Minuten nach Beginn der Injektion, aber spätestens nach 2.5—3 Minuten sinkt der Blutdruck wieder zum Ausgangswerte zurück, behält eventuell, besonders bei aufgeregten Kranken, ein tieferes Niveau für längere Zeit bei.

Obige Untersuchungen wurden bei verschiedensten Krankheiten in mehr als 200 Fällen vorgenommen. Die Kurven, welche wir auf Grund der Druckschwankungen herstellten, lassen in bezug auf die Druckänderungen nach

Histamininjektionen bzw. in bezug auf die Histaminempfindlichkeit der verschiedenen Kranken 4 Gruppen aufstellen.

### Typ. I (siehe Abb. 1)

Innerhalb 15–30 Sek. post inj. ein Druckabfall von 25 bis 30 mm Hg. Solche Kurven bekam ich in 106 Fällen, die sich nach Krankheiten wie folgt aufteilen lassen:

23 Magendarmerkrankungen; darunter Hyperazidität, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Carcinoma ventriculi, Stenosis recti, Colitis chron. ulcerosa;

bei schweren tuberkulösen Veränderungen in 14 Fällen, darunter Tbc. pulmonum, Tbc. renum, Peritonitis tbc., Polyserositis tbc., Arthritis tbc., Caries (tbc. ossium);

bei 3 Fällen von Asthma bronchiale;

bei 7 Fällen von Anaemia perniciosa;

bei 10 Fällen von luischen Späterkrankungen; darunter Lues latens, Tabes dorsalis, Paralysis progressiva, Aortitis luica;

bei 4 Fällen von Myxödem und bei 4 Fällen von Nephrose;

endlich bei verschiedenen chronisch verlaufenden Krankheiten in 24 Fällen, darunter:

Polyarthrits chron. deformans, Nephrosclerosis, Nephritis chron., Ischias chron., Intoxicatio saturnina, Hemiparkinsonismus, Hydronephrosis, Cystitis chron., Adnexitis chron., Lymphogranulomatosis, Graviditas, Poliomyelitis ant. ac., Typhus abdominalis;

und noch in 14 Fällen verschiedenster Krankheiten, darunter: Cirrhosis hepatis + Ascites, Endocarditis lenta, Malaria tertiana, Cholangitis, Dysenteria in stad. reconvalescentiae, Hemiplegia, Neurasthenia, Struma (ohne Basedow), Ikterus catarrh., Vitium cordis.

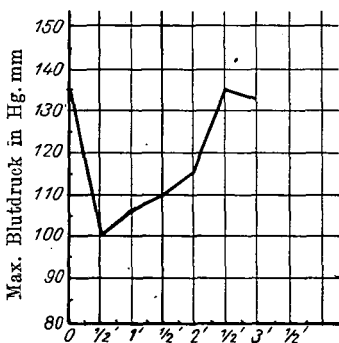


Abb. 1

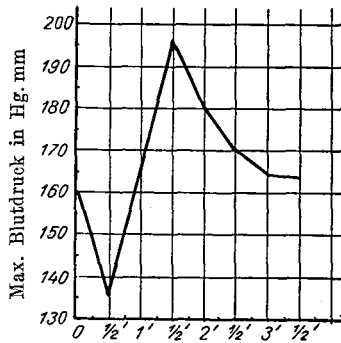


Abb. 2

### Typ. II (siehe Abb. 2)

Nach einem Abfall von 10 bis 60 mm Hg ein Anstieg von 40 bis 120 mm Hg. Das Maximum ist meistens innerhalb einer halben Sekunde erreicht. Meistens unangenehm empfundene Druckschwankungen. Solche Kurven bekam ich

in 52 Fällen. Diesen Typus der Histaminkurven finden wir oft bei Hypertonikern.

6 Fälle von Hypertonie essentieller und nephrogener Aetio-  
logie; bei 1 Fall von Polycythaemia rubra mit Hypertonie;

bei 7 Fällen von Karzinomen, darunter Ca. uteri, Ca. hepatis,  
Ca. ventriculi, Ca. mammae, Ca. metastaticae;

bei 3 Fällen nach Röntgenbestrahlung;

bei 9 Fällen von Lebererkrankungen: Ikterus gravis, Tumor  
hepatis, Cholelithiasis, Ikterus catarrhalis, Echinococcus hepatis;

bei 10 Fällen chronisch verlaufender Krankheiten, darunter:  
Gastritis chron., Sinusitis frontalis et maxillaris, Dystrophia musc.  
progressiva, Diabètes mellitus, Thrombosis;

und endlich bei 16 Fällen von Krankheiten, die auch in  
voriger Gruppe schon Platz fanden, darunter: Colitis ulcerosa,  
Polyserositis tbc., Lymphadenitis tbc., Anaemia perniciosa, Nephri-  
tis chron., Typhus abdominalis, Endocarditis lenta, Polyarthritus  
chron., Hydronephrosis, Poliomyelitis ant. acuta.

### Typ. III (siehe Abb. 3)

Der Blutdruck zeigt ganz geringe Schwankungen. Ein  
Abfallen von 5 bis 6 mm Hg und Rückkehr zum Normal-  
werte innerhalb einer Minute, eventuell mit geringer Er-  
höhung. Diese Art von Histaminwirkung fand ich regelmäßig  
bei hyperthyreotischen Kranken (5 Fälle) und bei 5 Fällen  
von Basedow.

Die Kranken hatten nie über subjektive Nebenerscheinungen  
zu klagen. — Ähnliche Kurven konnte ich noch bei 5 Fällen von  
Kreislaufinsuffizienz registrieren. Fälle von Vitium mit Hypotonie,  
außerdem bei 3 Fällen von Status febrilis (Hyperthyreosis?) und  
in einem Falle von Diabetes mellitus.

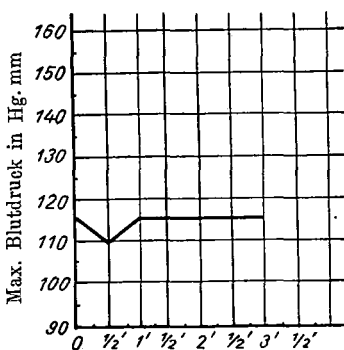


Abb. 3

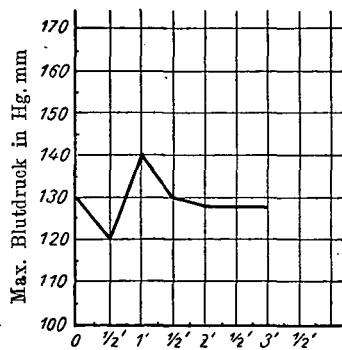


Abb. 4

### Typ. IV (siehe Abb. 4)

Nach einer Senkung mäßigen Grades (10 mm Hg) eine  
Erhöhung von gleichfalls mäßiger Größe (10 mm Hg), mit  
ganz geringen subjektiven Erscheinungen. Kurven dieser

Art fand ich bei Neurasthenikern und bei meistens akuten, seit nicht langer Zeit bestehenden Erkrankungen in 25 Fällen, darunter:

Arthritis gonorrhoeica, Nephritis ac., Enteritis ac., Enterocolitis ac., Hysteria, Pneumonia crouposa, Typhus abdominalis, Sodavergiftung, Cholecystitis ac., Pyelitis subac., Lumbago, Cholelithiasis, Emphysema, Insufficiencia aortae, Lues in Stad. III, Lymphadenitis tbc.

Meine Untersuchungen genügen trotz der großen Zahl der Fälle immer noch nicht, um daraus endgültige Schlüsse ziehen zu können. Weitere Untersuchungen werden es vielleicht ermöglichen, die bisherigen Befunde zu ergänzen und eventuell zu berichtigen.

Alle in meinen bisherigen Untersuchungen gefundenen Blutdruckkurven konnten ohne Mühe in eine der vier obigen Gruppen eingereiht werden. Wie meine Untersuchungen weiters zeigen, ist das jeweilige Aussehen der Kurven nicht vom Zufall abhängig. Der Kurventypus ist gewissermaßen zu jeweiligem Kranken gehörig, individuell charakteristisch. Bei denselben Individuen läßt sich bei Wiederholungen immer nur derselbe Typus der Reaktion bzw. der Kurven gewinnen. Es scheint, wie wenn der Organismus auf eine gewisse Art der Reaktion eingestellt wäre, welche experimentell schwer zu beeinflussen ist. — In mehreren Fällen wiederholte ich die Histaminreaktion unter Einfluß von Medikamenten, die spezifisch auf das Gefäßsystem und vegetatives Nervensystem wirken (Koffein, Atropin, Adrenalin), doch ließ sich auch auf diese Art kaum eine Aenderung im Kurvenprofil erzielen. Verhältnismäßig starken Einfluß hatte nur Adrenalin, indem es die Blutdrucksenkung verminderte und die ansteigende Phase erhöhte. Ebenso konnten wir nur eine kleine Aenderung im Ablauf der Kurven durch Verschiebung des „milieu interieure“ des Organismus erreichen. Ich versuchte das Säure-Basengleichgewicht des Organismus durch Ansäuerung (große Dosen von Ammonium chloratum mehrere Tage lang) oder durch Alkalisierung ( $\text{CaCO}_3$ ) zu verschieben und wiederholte die Histaminreaktionen bei so vorbehandelten Kranken. Die Abb. 5 und 6 geben ein Beispiel der Kurven nach Ansäuerung bzw. Alkalisierung.

In mehreren Fällen ließ sich Regelmäßigkeit bei Individuen aller 4 Reaktionsarten insoweit nachweisen, daß ich nach Ansäuerung des Gesamtorganismus immer kleinere, nach Alkalisierung desselben größere Senkungen im Blutdruck beobachtete. Diese Befunde sind im Einklang mit denen der Engländer Hemmingway und McDowall,<sup>24</sup> die bei Gefäßdurchströmungsversuchen fanden, daß die auch histaminenthaltende Durchströmungslösung nach Ansäuerung, statt einer Gefäßerweiterung eine Verengerung



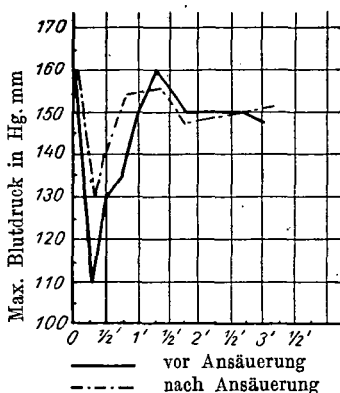


Abb. 5. Myxoedema

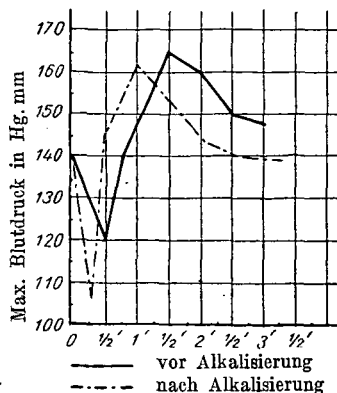


Abb. 6. Echinococcus hepatis

verursachte. Andere Autoren (Snyder und Martin)<sup>4</sup> erhielten durch Erhöhung der H-Konzentration eine paradoxe Reaktion für Adrenalin (Vasodilatation). So halte ich es für wahrscheinlich, daß der physiologisch mäßige Grad alkalischer Reaktion des Blutes den optimalen mäßigen Tonus der Gefäße bedingt, d. h. jenen geringen Grad von Gefäßkontraktion, welcher als Vorbedingung der adrenalinverursachten Vasokonstriktion und histaminbedingten Vasodilatation zu betrachten ist.

Interessant ist die Ähnlichkeit zwischen histaminbedingter Blutdruckschwankung und dem Effekte des Cholins. Nach intravenöser Injektion von 0.025 g Cholinum chloratum sec. Merck konnte ich den Histaminkurven durchaus ähnliche Blutdruckkurven beobachten und, soweit aus meinen Versuchen bishöer zu beurteilen ist, sind auch hier die 4 Haupttypen zu finden. Es scheint, als wäre die Histamin- und Cholinempfindlichkeit Ausfluß einer ähnlich verlaufenden Gefäßreaktion.

Die bisher zur Verfügung stehenden Literaturangaben beruhen hauptsächlich auf Tierversuchen. Daraus bindende Schlüsse auf das Verhalten der menschlichen Gefäße zu ziehen, scheint auch deshalb unmöglich, weil ja bekannt, daß Histamin auf verschiedene Tierarten verschiedenartig wirkt. Sowohl die arterielle Blutdrucksenkung als auch der Histaminschock findet seine Erklärung in der Dilatation der Kapillaren und Präkapillaren des großen Kreislaufes. Die Annahme entspricht der Theorie von Dale und Laidlaw,<sup>25, 26</sup> Dale und Richards.<sup>27</sup> Burn und Dale<sup>3</sup> gelang es, an frischen Testobjekten, wo die Gefäße ihren natürlichen Tonus noch beibehalten hatten, den peripherisch wirkenden vasodilatatorischen Effekt des Histamins zu beweisen. Mautner und Pick<sup>28, 29, 30</sup> fanden in Tiervers-



suchen, daß auf Wirkung von Histamin das venöse Gefäßsystem von Lunge und Leber in krampfartige Kontraktion kommt, eine Lungen- und Lebersperre entsteht, der zufolge das Blut in Lunge und Leber sich staut. Die Arterien der Peripherie und das Herz werden mangelhaft mit Blut versorgt, was an und für sich zur Erklärung der arteriellen Blutdrucksenkung schon genügen würde. Auch die Beobachtung von Rich<sup>31</sup> scheint diese Auffassung zu stützen.

Die Blutdruckerhöhung in der zweiten Phase dürfte durch vermehrten Auswurf von Adrenalin der Nebennieren zu erklären sein. (Nach der Exstirpation der Nebennieren ist sie nicht zu beobachten.) Die Untersuchungen von Feldberg, Flatow und Schilf<sup>32</sup> scheinen diese Hypothese zu stützen.

Die bei der Blutdrucksenkung auf Histaminwirkung eine Rolle spielende peripherische Vasodilatation, die Lungen- und Lebersperre sind Faktoren, denen beim Zustandekommen auch des Kollapses große Wichtigkeit zufällt. Es darf wohl angenommen werden, daß zwischen Histaminschock und Kollapszuständen eine Verwandtschaft bestehe. Neuere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange und lassen hoffen, daß durch Klärung dieser Frage es in Zukunft gelingen wird, zwischen verschiedenen Personen jene mit „Kollapsbereitschaft“ zu bestimmen. Es gäbe dies dem Arzte in Form der zeitgemäßen Prophylaxe eine mächtige Waffe in die Hand, indem die Möglichkeit bestände, die den Organismus bedrohende Katastrophe abzuwenden. Entweder dadurch, daß bei solchen Kranken ein größeres Trauma bedeutender Eingriff zu umgehen wäre, oder bei vitaler Indikation des Eingriffes dadurch, daß bei Zeiten durch präventive Maßnahmen der Schutzmechanismus des Organismus unterstützt werden könnte. So hätte diese Zielsetzung ihre Bedeutung nicht nur in prognostischer Hinsicht, sondern ergäbe vielleicht, hauptsächlich auf dem Gebiete der Chirurgie, in bezug auf die Prophylaxe wünschenswerte Erfolge.

Literatur: <sup>1</sup> W. Feldberg und E. Schilf: Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. 1930. — <sup>2</sup> L. T. Hogben, W. Schlapp and A. D. Macdonald: Quart. J. exp. Physiol., 14, 229, 301, 1924. — <sup>3</sup> J. H. Burn and H. H. Dale: J. of Physiol., 61, 185, 1928. — <sup>4</sup> K. Csépai: Abhandlungen aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion, 3, 1924. — <sup>5</sup> M. Rondelli: Minerva Medica, 8, 850, 1928. — <sup>6</sup> M. A. Ramirez and A. V. S. George: Med. J. a. Rec., 119, 71, 1924. — <sup>7</sup> S. Weiß, G. P. Robb and H. L. Blumgart: Amer. Heart. J., 4, 664, 1929. — <sup>8</sup> E. Mellanby: Quart. J. Med., 9, 165, 1915/16. — <sup>9</sup> F. Kisch: Klin. Wochenschrift, 8, 1534, 1929. — <sup>10</sup> H. Eppinger: Wiener med. Wochenschr., 63, 1414, 1913. — <sup>11</sup> F. Jäger: Ebenda, 1913, Nr. 31, S. 1714; Zbl. Gynäk., 37, 295, 1913. — <sup>12</sup> C. Koch: Zbl. Gynäk., 37, 564, 1913. — <sup>13</sup> P. Schenk: Arch. f. exp.

Path., 89, 332, 1921. — <sup>14</sup> P. Carnot, W. Koskowski et E. Libert: C. r. Soc. Biol., Paris, 86, 575, 620, 1922. — <sup>15</sup> M. R. Robinson and B. Zondek: Amer. J. Obstetr., 8, 83, 1924. — <sup>16</sup> J. M. Harmer and K. E. Harris: Heart, 13, 381, 1926. — <sup>17</sup> T. Lewis and J. M. Harmer: Ebenda, 14, 19, 1926. — <sup>18</sup> G. Katsch und H. Kalk: Klin. Wochenschr., 5, 1119, 1926. — <sup>19</sup> W. Grab: Ztschr. f. exp. Med., 63, 360, 1928. — <sup>20</sup> F. Jäger: Zbl. Gynäk., 37, 265, 1913. — <sup>21</sup> S. Weiß, L. B. Ellis and G. P. Robb: Amer. J. Physiol., 90, 551, 1929. — <sup>22</sup> J. Pogány: Magyar Orvosi Archivium, 32, 51, 1931. — <sup>23</sup> J. Pogány és G. Pilau: Magyar Orvosi Archivium, 32, 57, 1931. — <sup>24</sup> A. Hemmingway and R. J. S. McDowall: J. of Physiol., 62, 166, 1926. — <sup>25</sup> H. H. Dale and P. P. Laidlaw: J. of Physiol., 41, 318, 1910, 43, 182, 1912. — <sup>26</sup> H. H. Dale and P. P. Laidlaw: Ebenda, 52, 355, 1918/19. — <sup>27</sup> H. H. Dale and A. N. Richards: J. of Physiol., 52, 110, 1918. — <sup>28</sup> H. Mautner und P. Pick: Münchener med. Wochenschr., 62, 1114, 1915. — <sup>29</sup> H. Mautner und E. P. Pick: Bioch. Z., 127, 72, 1922. — <sup>30</sup> H. Mautner: Wiener Arch. f. inn. Med., 7, 251, 1924. — <sup>31</sup> A. R. Rich: J. of exp. Med., 33, 287, 1921. — <sup>32</sup> W. Felberg, E. Flatow, E. Schilf: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 140, 129, 1929.